

Die 17-Ketosteroidausscheidung
nach Applikation von hohen
Oestrogen- und Gestagendosen

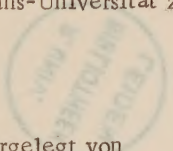
Nedka Kaloianov

1961

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Bickenbach

DIE 17-KETOSTEROIDAUSSCHIEDUNG NACH APPLIKATION VON
HOHEN OESTROGEN- UND GESTAGENDOSEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Nedka Kaloianov
aus Sofia / Bulgarien

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. R. Kaiser
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. Bickenbach
Dekan: Professor Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Oktober 1961



Meinen verehrten Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Allgemeiner Teil	2
A) Die 17-Ketosteroide	2
1. Chemie	2
2. Stoffwechsel	4
3. Ausscheidung	7
B) Die Beziehungen zwischen Ovarialhormonen und Nebennierenrinde	10
1. Allgemeines	10
2. Oestrogene und Nebenniere	10
3. Gestagene und Nebenniere	11
4. Biosynthese der Steroidhormone	11
5. Struktur der Oestrogene und Gestagene	12
III. Methodik	15
IV. Spezieller Teil	17
Die 17-Ketosteroidausscheidung nach	
1. Injektion von Oestradiolbenzoat-Progesteron- kristallsuspensionen	17
2. Injektionen von Oestradiolbenzoat ölgelöst	19
3. Oraler Verabreichung von Aethinyl- und Methyl- Nortestosteron	19
V. Diskussion	22
VI. Zusammenfassung	23
VII. Literaturverzeichnis	24
Lebenslauf	31



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555618_0050

I. E I N L E I T U N G

Die Beziehungen zwischen der Nebennierenrinde (NNR) und den Gonaden sind vielfältig.

Zu den bekanntesten Beispielen gehören das adrenogenitale-Syndrom, das Cushing-Syndrom und die Bedeutung der NNR als dritte Gonade.

In den letzten 30 Jahren wurden auf diesem Gebiet viele Erkenntnisse gewonnen. Dies gilt auch für die Frage der Beeinflussung der N.N.R.-Funktion durch die verschiedenen Sexualhormone. Da aus therapeutischen Gründen zum Teil hohe Dosen von Geschlechtshormonen verabreicht werden müssen, ist es wichtig, deren Rückwirkungen auf die Konzentration der N.N.R.-Steroide im Organismus zu kennen. Die vorliegende Arbeit stellt einen Beitrag zu diesem Problem dar. Bei den applizierten Hormonen handelt es sich um Oestrogen - Progesteron - Kombinationen und um die progestativ wirksamen 19-Nortestosteronverbindungen.

II. ALLGEMEINER TEIL

A. Die 17-Ketosteroide (KS)

1) Chemie der 17-K.S.

Ihrer chemischen Struktur nach sind die 17-K.S., wie bereits aus der Bezeichnung hervorgeht, Angehörige der im Körper weitverbreiteten und biologisch außerordentlich wichtigen Stoffklasse der Steroide. Vor allem die Untersuchungen von WINDAUS und WIELAND haben gezeigt, daß die Steroide eine Gruppe von Verbindungen darstellen, zu denen unter anderen auch die Sexualhormone, Cholesterin, Ergosterin, Provitamin D, Gallensäuren, Digitalisstoffe und Nebennierenrinden-Hormone gehören, die zwar chemisch sehr einheitlich gebaut ist, deren Glieder jedoch die verschiedenste biologische und physiologische Wirkung haben.

Das Grundskelett dieser Stoffe ist das auch Steran genannte Cyclopentano-hydrophenanthren. Kennzeichnend für diese aus 17 Kohlenstoffatomen bestehende cyclische Verbindung, in der 3 Sechser- (A, B, C) und 1 Fünfering (D) kondensiert sind, sind die zwei winkelständigen Methylgruppen am Kohlenstoffatom C_{10} und C_{13} , die abgestoßen werden, wenn ein Ring in den aromatischen Zustand übergeht.

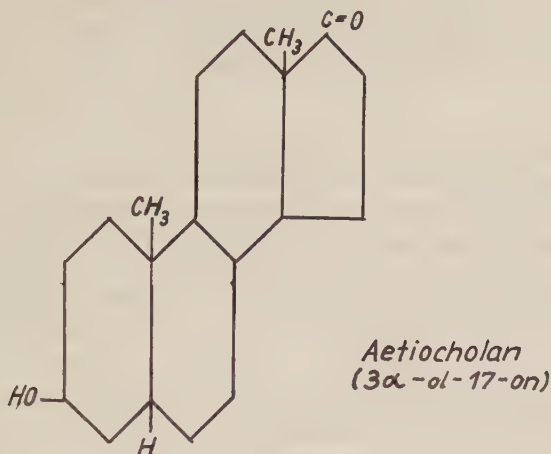
Während sich die Ketosteroide lediglich durch bemerkenswert geringe Differenzen in ihrer chemischen Struktur unterscheiden, weisen sie als eine sie besonders charakterisierende gemeinsame Eigenschaft eine Ketogruppe am Kohlenstoffatom 17 auf. Diese Ketogruppe ist für eine bestimmte Farbreaktion verantwortlich, was im methodischen Teil beschrieben wird.

Da die phenolischen oestrogenen Hormone aus dem Gemisch durch Natronlauge abgetrennt werden, umfassen die 17-K.S. praktisch nur noch die neutralen Ketosteroide. Diese neutralen (nicht phenolischen) Ketosteroide entstammen der Nebennierenrinde sowie den männlichen Gonaden.

Eines der häufigsten im Urin auftretenden 17-Ketosteroide ist neben dem Androsteron, das Aetiocholan (3-ol-17-on) eine Verbindung, die am Kohlenstoffatom C_{17} eine Ketogruppe und an C_3 eine OH-Gruppe in α Stellung besitzt.

Die Ketogruppe wird durch die "on", die Hydroxylgruppe durch die Endung "ol" wiedergegeben. Als Konstitutionsbeispiel ist in der folgenden Struktur-

formel Aetiocholan zur Darstellung gebracht.



Aetiocholan und Androstan sind Isomere; sie unterscheiden sich lediglich durch die Stellung des H-Atoms an dem optisch aktiven Kohlenstoffatom C₅. Die Unterscheidung der räumlichen Stellung ist deshalb von Wichtigkeit, weil von ihr in großem Maße die biologische Wirksamkeit abhängt.

Wie erwähnt besitzen die 17-K. S. am Kohlenstoffatom C₁₀ und C₁₃ eine Methylgruppe, von der sich die Stellung cis- bzw. trans- ableiten kann. Die Stellung der übrigen Valenzen wird auf diese Methylgruppe bezogen.

In der Literatur (32) ist für die trans-Stellung der OH-Gruppe meistens die 2 Stellung oder das Präfix "epi" gebräuchlich, während für die cis-Stellung β -Stellung oder die Vorsilbe "iso" gewählt wurden.

Nun sprechen eine Reihe von Beobachtungen (48, 54) dafür, daß unter normalen Umständen die α -Fraktion den größten Prozentsatz der neutralen Ketosteroide darstellt, während die β -Fraktion nur 10 bis 15 % der totalen Tagesproduktion ausmacht.

Die Untersuchungen haben ferner ergeben, daß es bei Tumoren der Nebennierenrinde nicht nur zu erhöhter Exkretion der neutralen Ketosteroide kommt, sondern vor allem auch zu einer absoluten und relativen Vermehrung der β -Fraktion mit ihrem Hauptvertreter Dehydroisoandrosteron (25). Bei Rinden-

carcinomen ist dieser Anstieg besonders hochgradig (8, 11, 31, 46).

Bemerkt sei noch, daß auch das Dehydroandrosteron, das Equilin und Equilin, sowie das Oestron zu den 17-K. S. gehören, im Gegensatz zu den beiden oestrogenen Substanzen Oestriol und Oestradiol, die keine Ketogruppe bei C₁₇ tragen.

Neben einem der mutmaßlichen Vorläufer im Aufbau der 17-K. S., dem Testishormon Testosteron, besitzen die Nebennierenrindenhormone Corticosteron und Desoxycorticosteron sowie das Corpusluteum-Hormon Progesteron ihre Keto- gruppe nicht bei C₁₇, sondern bei C₃. Sie sind also ebenfalls keine 17-K. S.

Zusammengefaßt handelt es sich bei den 17-K. S. um folgende Substanzen; hier die bedeutendsten:

1. Androsteron (Androstan 3 (α)-ol, 17-on)
2. Aetiocholanolon (Aetiocholan 3 (α)-ol, 17-on)
3. Dehydroisoandrosteron (Δ^5 Androsten 3 (β)-ol, 17-on)
4. Isoandrosteron (Androstan 3 (β)-ol, 17-on)
5. Androstandion (Androstan 3, 17-dion)
6. Aetiocholandion (Aetiocholan 3, 17 - dion)
7. Androstendion (Δ^4 Androsten 3, 17-dion)
8. Equilenin ($\Delta^{1,3,6,8,10}$ Oestraquintenol-3-on-17)
9. Equilin ($\Delta^{1,3,7,10}$ Oestraquartenol)
10. Isoequilenin ($\Delta^{1,3,6,8,10}$ Oestraquintenol-3-on-17)
11. 11 Hydroxyandrosteron (Androstan 3 (α), 11 (β)-diol, 17-on)
12. 11 Hydroxyaetiocholanolon (Aetiocholan 3 (α), 11 (β)-diol, 17-on)
13. 11 Ketoandrosteron (Androstan 3 (α)-ol, 11, 17-dion)
14. 11 Ketoaetiocholanolon (Aetiocholan 3 (α)-ol, 11, 17-dion)
15. $\Delta^{3,5}$ Androstadien 17-on
16. $\Delta^{9,11}$ Androsten 3 (α)-ol, 17-on)
17. Δ^{11} Androsten 3 (α)-ol, 17-on)

2) Stoffwechsel der 17-Ketosteroide

Parenteral appliziertes Testosteron, das zu den wichtigsten Vorläufern beim Stoffwechsel der 17-K. S. zählt, verschwindet sowohl bei den Menschen, als auch bei den Tieren sehr schnell aus der Blutbahn. Schon nach wenigen Stunden können bei hohen Dosen von 100 mg/ die Testosteron die folgenden Metaboliten im menschlichen Ham nachgewiesen werden (16, 49):

Androsteron (Androstan 3 α - 01, 17-on) (1)
Isoandrosteron (Androstan 3 (β)-01, 17-on)
Aetiocholanolon (Aetiocholan 3 (α)-01, 17-on)
Aetiocholanedion (Aetiocholan, 3, 17 - dion)
Androstanedion (Androstan 3, 17-dion)
 Δ^2 Androsten - 17-on.

Androsteron und das biologisch inaktive Aetiocholan 3 α - 01, 17-on sind mengenmäßig die Hauptprodukte, die im Androgenstoffwechsel entstehen. Gleich dem Testosteron bewirkt auch sein Propionsäureester einen Anstieg der 17-K. S., dagegen beeinflussen das synthetische Methyltestosteron und andere 17-Methylsteroidoide die Ausscheidung der neutralen 17-K. S. nicht (19, 21, 35, 42). Sie bewirken in größeren Mengen einen Abfall der Werte (23). Der Organismus ist nicht in der Lage, die 17-Methylverbindungen in 17-Ketoverbindungen umzuwandeln (35); diese werden in der Leber auf eine andere Weise inaktiviert. Verschiedene Versuche haben ergeben, daß das Testosteron unter Zugabe von überlebendem Lebergewebe, bei Aufbewahrung im Thermostaten (37° C) innerhalb weniger Stunden zerstört wird (1). Es handelt sich hier um einen enzymatischen Prozeß. Testosteron wird dabei teils zu Androsten - dion oxydiert, teils zu Androsten - diolen reduziert. Für die Oxydation zu Androsten-dion ist DPN (Diphosphorpyridin-nucleotid) erforderlich. Die Reaktion ist in Gegenwart von Säuren des Tricarbonsäurezyklus reversibel. Die Reduktion des Testosteron zu Androsten-diolen wird bei den Warmblütern, nicht aber bei den Kaltblütern durch Citrat aktiviert. Androsten-dion kann in der Leber zu Androsteron und dieses zu Androstandiolen reduziert werden. Während ein Teil des Testosterons durch Hühnerleber in 17-K. S. umgewandelt wird, enthält Rattenleber, neben dem Fermentsystem, das 17-K. S. bildet, noch ein zweites Fermentsystem, das die so gebildeten 17-K. S. zerstört. Dabei sind 17-K. S. normalerweise bei der Bebrütung von Testosteron mit Rattenleber nicht nachweisbar (43). Auch die Leber von Fröschen, Klapperschlangen und Fischen produziert aus Testosteron keine 17-K. S. (44). Neben den Androgenen sind auch die Rindenhormone Vorläufer der 17-K. S. Beim Mann dürften nur 1/3 der im Ham nachweisbaren 17-K. S. aus dem Androgenstoffwechsel stammen; der größere Teil von 2/3 entfällt auf den Corticoid-Stoffwechsel. Die 17-K. S. der Frau sind überwiegend Stoffwechsel-Produkte der Rindenhormone; aus den Gonaden scheint nur ein geringer Teil zu stammen. Nicht entschieden ist allerdings, welche von den in der N. N. R. gebildeten Substanzen als neutrale 17-K. S. zur Ausscheidung kommen. Es wird angenommen, daß die in der N. N. R. auffindbaren sexual-spezifischen Wirkstoffe, die im Gegensatz zu den "Corticosteroiden" im engeren Sinne keine Seitenkette aufweisen, grundsätzlich

Abbauprodukte sind. Das Dehydroisoandrosteron, eines der wichtigsten Vertreter unter den 17-K.S. des Harns, wird als Schwefelsäureester normalerweise in einer Menge von 1-2 mg/die im Urin ausgeschieden. Bei Tumoren der N.N.R. tritt es stark vermehrt auf, weniger bei N.N.R.-Hyperplasien. Auch nach ACTH-Gaben findet man einen Anstieg der Dehydroisoandrosteron-Ausscheidung.

Auch mit diesem Steroid wurden Untersuchungen über die Art seines Stoffwechsels durchgeführt. Wird es mit Leberschnitten überbrütet, so geht es zum Teil in Δ^5 Androsten-3 β -17 β -diol über. Bei Männern, die wegen Morbus Addison oder einer Hypophyseninsuffizienz kaum endogen entstandene Steroide ausscheiden, konnten im Harn nach Gaben von Dehydroisoandrosteron folgende Metaboliten isoliert werden (34, 36):

Androsteron

Aetiocholan 3 α -ol, 17-on

Δ^5 Androsten-3 β -17 β -diol

Δ^5 Androsten-3 β -16 β , 17 α -triol.

Die Metaboliten des Testosteron, das Androsteron und das Aetiocholan, stellen also hier mengenmäßig den größten Anteil dar.

Als Mittelpunkt des genannten Steroid-Stoffwechsel führt REICHSTEIN (41) die N.N.R. an. In ihr sollen "Polyoxypregnan"-Derivate als Ausgangsstoffe für alle Steroide aus Triosemolekülen aufgebaut werden. Bewiesen wurde ferner, daß überlebendes N.N.R.-Gewebe aus Acetat, das mit Deuterium oder radioaktivem Cholesterin markiert war, deuteriumhaltiges oder radioaktives Cholesterin aufbauen kann.

Der überzeugendste Versuch stammt von BLOCH (2). Ihm gelang es, nach Darreichung von deuteriumhaltigem Cholesterin im Harn Pregndiol nachzuweisen, welches ebenso dieses Atom enthielt. Später machte er ähnliche Versuche bei graviden Frauen.

BURRIL und GREEN (7) konnten bei Ratten beweisen, daß die Androgene der N.N.R. durch die Leberpassage nicht inaktiviert werden, dagegen die aus dem Hoden stammenden Androgene.

Die 17-K.S. können als Abbauprodukte der Pregnane gelten. Die Umwandlung von Mineralo- und Glukocorticoiden in 17-K.S. ist normalerweise nicht nennenswert. Die Ursache liegt darin, daß der Organismus nicht ohne weiteres die Ketolgruppe absprenge und aus der C₂₁-Verbindung eine C₁₇-Verbindung

herstellen kann.

Klarheit über das Ausmaß, inwieweit Corticosteroide zur Bildung von neutralen 17-K. S. beitragen, besteht allerdings bis heute noch nicht. Genau so wenig gibt es eine bestimmte Abhängigkeit zwischen Urinausscheidung von neutralen 17-K. S. und Corticosteroiden.

3) Ausscheidung der 17-K. S. im Harn

Die bisherigen Untersuchungen haben gezeigt, daß die 17-K. S. bei gesunden Menschen in bestimmten Mengen vorkommen. Der Prozentsatz ist abhängig von Geschlecht und Alter, ist aber bei ein- und derselben Person auffallend konstant (1, 30, 38).

Bei Neugeborenen konnten PHILIPP und SOETBEER (38) in den ersten Tagen hohe Mengen von 17-K. S. im Harn nachweisen, die bald auf minimale Werte zurückgingen. Dieser Vorgang läßt sich mit der Rindenerweiterung bei Feten gut erklären, die nach der Geburt sehr schnell wieder abnimmt. Auch werden mütterliche 17-K. S. vollends eliminiert.

Nach HEGNAUER (24) ist die erhöhte 17-K. S. -Ausscheidung in den ersten Lebenstagen Neugeborener allerdings nicht absolut gesichert.

Vom Säuglingsalter an ist ein allmählicher Anstieg beim weiblichen und männlichen Geschlecht festzustellen. Vergleicht man die Mittelwerte der Kinder unter 5 Jahren mit denen der 5 - 12-Jährigen, so ergibt sich, daß die Werte der Älteren fast doppelt so hoch liegen und die Ausscheidungsmengen der 13 - 16-Jährigen normalerweise noch höher sind. Sie nähern sich allmählich den Werten der Erwachsenen. Die Mittelwerte bei Mädchen sind etwas niedriger als die bei gleichaltrigen Knaben. Die niedrigen Werte an 17-K. S. bei Frauen, etwa $\frac{2}{3}$ von denen der Männer, sind auf die Tatsache zurückzuführen, daß die Hoden zusätzlich noch 17-K. S. produzieren. Die höchsten Werte bei gesunden Frauen werden mit 8 - 10 mg/24^h Urin im Alter zwischen 20 und 45 Jahren festgestellt. Unter physiologischen Bedingungen findet man bei Männern einen Ausscheidungsmittelwert von 15 mg/die. Ab 50. Lebensjahr sinkt die Ausscheidung ab, vor allem mit dem Eintritt der Menopause (47).

Manche Autoren führen diesen Abfall auf die Tatsache zurück, daß um diese Zeit die Tätigkeit der Ovarien aufhört. Andere dagegen behaupten, daß diese verminderte Ausscheidung auf der nachlassenden N. N. R. -Funktion im Alter beruht. (Siehe Tabelle I nach ABDERHALDEN (1)).

Tabelle I
Die 17-Ketosteroidausscheidung in den verschiedenen
Lebensaltern

Alter in Jahren	Mann	Frau
unter 5 Jahren	1,8	1,4
5 - 10	3,0	2,8
11 - 15	8,6	8,2
16 - 20	14,2	9,2
21 - 40	16,0	10,0
41 - 60	12,2	8,6
61 - 75	6,2	4,4
76 - 85	5,4	4,4

Aus der Höhe der 17-K. S. - Ausscheidung können Rückschlüsse auf die Aktivität der N. N. R. und der Testes gezogen werden.

So finden sich extrem hohe Werte beim Carcinom der Rinde. Aber auch qualitative Unterschiede zwischen den 17-K. S. kommen vor. Der Anteil der 3β -Hydroxysterioide (vor allem Dehydroisoandrosteron) liegt normalerweise um 5 - 10%, der Rest entfällt auf die 3α -Hydrosterioide. Bei Tumoren verschiebt sich das Verhältnis stark zu Gunsten der β -Fraktion (25). Eine N. N. R. - Hyperfunktion und mehr oder weniger stark vermehrte 17-K. S. findet man gewöhnlich bei Frauen mit Virilismus und Hirsutismus und beim Cushing Syndrom. Bei einer Hyperfunktion der Gonaden, bedingt durch einen Testestumor oder einen Granulosazelltumor kann die 17-K. S.-Ausscheidung ebenfalls ansteigen. Eine Erniedrigung der 17-K. S. - Werte ist bei jeder Unterfunktion der N. N. R. (N. N. R. - Insuffizienz, Morb. Addison) vorhanden. Während die Werte bei Addisonkranken Frauen unter 1 mg/die liegen, können sie bei Männern um etwa 2/3 des ursprünglichen Wertes absinken. Dies ist wiederum ein Beweis dafür, daß die N. N. R. die entscheidende Produktionsstätte der 17-K. S. ist. Bei der Kastration von Männern zeichnet sich eine Verminderung der 3α -Hydroxysterioide ab. Nach einigen Wochen steigt der 17-K. S. - Spiegel wieder auf fast normale Werte an. Die Erklärung hierfür ist in der allmählichen Vermehrung der N. N. R. - Produktion via H. V. L. zu suchen.

Die 17-K. S. - Menge der männlichen Kastraten soll annähernd an die der gesunden Frauen herankommen. Eine operative Entfernung der Ovarien hat keine quantitative Änderung der 17-K. S. - Ausscheidung zur Folge.

Zustandsänderungen der N. N. R. gehen meistens über den H. V. L., wo A. C. T. H. ausgeschüttet wird. Nach SELYE können alle körperlichen und seelischen Belastungen die Funktion der N. N. R. beeinflussen.

Bei allgemeiner Kachexie, als Zeichen einer Synthesestörung der Hormone im Organismus finden sich erniedrigte 17-K. S. - Ausscheidungen.

So konnten auch bei verschiedenen Krebsformen quantitative und qualitative Unterschiede in der Steroidausscheidung gefunden werden (13).

Die Untersuchungen von STAIB und SCHILD (45) bei krebserkrankten Frauen in Früh- und Spätstadien von Mamma- und Ovarial-Ca ergaben, daß im Frühstadium, nicht jedoch im Spätstadium die Ausscheidung von 11-Hydroxy-Aetiocholanolon erhöht war. Beim Spätstadium zeigte sich eine starke Verschiebung des Verhältnisses der Androsteron: Aetiocholanolon Fraktion gegenüber gesunden Frauen.

Diese Untersuchungen stimmen nicht mit der Ansicht von DOBRINER (13) überein, wonach die Ausscheidung von 11-Hydroxy-Aetiocholanolon im Harn krebsspezifisch sei. Zu erwähnen ist ferner noch der Unterschied zwischen der 17-K. S. - Ausscheidung im Verlauf des Tages und im Verlauf der Nacht. Während die 17-K. S. zur Nachtzeit in minimalen Prozentsätzen ausgeschieden werden, steigen sie mit dem Erwachen auf maximale Werte an. Im Laufe des Tages ist wiederum ein Absinken zu verzeichnen. Diese Variation ist individuell verschieden und zeigt im Senium Unregelmäßigkeiten. Erniedrigte 17-K. S. - Werte finden sich auch bei einer sekundären Rindeninsuffizienz infolge hypophysärer Prozesse (Simmond'sche Kachexie, hypophysärer Infantilismus), sowie bei Erkrankungen anderer Hormon-Drüsen (17) (Dystrophia adiposogenitalis, Myxödem, Eunuchoidismus u. a. m. (20)). Nach Untersuchungen von DRESCHER (18) zeigen gesunde Gravide 17-K. S. - Werte, die zwischen den normalen und subnormalen schwanken. Ein geringer Anstieg findet sich in den letzten Schwangerschaftsmonaten.

WURROW und Mitarbeiter fanden bei Graviden mit weiblichen Feten einen niedrigeren Mittelwert als bei solchen mit männlichen Feten. HOPFENSPIEGEL (26) konnte in der I. Universitäts-Frauenklinik München keine konstante Erhöhung bei gesunden Graviden nachweisen, dagegen fand er bei Schwangerschaftstoxikosen ständig subnormale Werte und nur noch vereinzelt normale Ausscheidungen. Diese Untersuchungen werden durch COLLARD und Mitarbeiter bestätigt. Sie weisen darauf hin, daß die vereinzelt Erhöhungen an 17-K. S. auf exogene Ursachen zurückzuführen sind und die Schwangerschaft damit die Ketosteroid-Ausscheidung nicht nennenswert beeinflußt. Auch durch

eine Hormontherapie werden die 17-K. S. - Werte mehr oder weniger verändert. So kommt es nach ACTH zu einer Erhöhung und nach Zufuhr von Cortison zum Absinken der Ausscheidung, besonders wenn vorher erhöhte Werte vorhanden waren.

B. Über die Beziehungen zwischen Ovarialhormonen und Nebennierenrinde

1) Allgemeines (4)

Die Hormone der endokrinen Drüsen können gegenseitig ihren Stoffwechsel teilweise beeinflussen. Dabei verläuft der eine Weg indirekt über die Hypophyse. Direkte Wirkungen sind aber auch möglich. Direkte und indirekte Effekte lassen sich allerdings im Experiment und in der Klinik oft nicht ohne weiteres unterscheiden. Morphologische Veränderungen in der N. N. R., die durch die Einwirkung der Ovarialhormone ausgelöst werden, sind während der Pubertät und bei Eintritt der Menopause nachweisbar. Sowohl beim Tier als auch beim Menschen verschwindet die sogenannte fetale Zone der N. N. R. während der Zeit der Sexualreife. Durch Kastration erfolgt eine Größenzunahme der Rinde; eine Erscheinung, die auch während des Klimakteriums eintritt. Insgesamt kann man sagen, daß die N. N. R. bedeutenden Schwankungen unterworfen ist, die der Sexualfunktion parallel laufen. So bildet die Reifung der Gonade ein Hemmungselement für die Rinde, während die Zeitabschnitte des Lebens, in denen die Aktivität der Sexualdrüsen verschwindet, diejenigen sind, in denen die Nebenniere sich am wirksamsten zeigt.

2) Oestrogene und Nebenniere

Es ist bekannt, daß die Zufuhr entsprechend hoher Oestrogendosen die Produktion von gonadotropen Hormonen in der Hypophyse zurückdrängt; daraus resultiert aber eine vermehrte Produktion von ACTH, dessen Aufgabe neben der Anregung der Rindenhormonproduktion die Erhaltung der Struktur der N. N. R. ist. Bei hypophysektomierten Tieren läßt sich diese Wirkung nicht reproduzieren, da unter anderem auch eine Atrophie der N. N. R. eintritt. Kastration führt zu regressiver Transformation der N. N. R.

In Abhängigkeit von Dosis und Zeitdauer der Oestrogenzufuhr können sich in der N. N. R. die drei Phasen des allgemeinen Adaptationssyndroms; der Zustand der Alarmreaktion, des Resistenzstadiums und des Erschöpfungsstadiums histo-

chemisch nachweisen lassen.

Im wesentlichen wird angenommen, daß sich Oestrogene in erster Linie über den HVL auf die N. N. R. -Funktion auswirken können; über eine direkte Wirkung liegen noch keine Angaben vor.

3) Gestagene und Nebenniere

ADDISON und BROWNE-SEQUARD haben schon 1855-56 erkannt, daß ein Verlust der N. N. R. nur kurze Zeit mit dem Leben vereinbar ist.

BOTELLA (3) fand aber, daß Ratten mit doppelter Adrenalectomie nicht sterben, wenn sie Testikel mit gut entwickeltem Zwischengewebe oder Ovarien mit einem Corpus-luteum besitzen. Das Weiterleben der kastrierten und epinephrektomierten Tiere wurde mit der Wirkung der Androgene oder Gestagene (4) erklärt. Ähnliche Forschungen wurden auch von COLLINGS (9), COREY (10) und anderen Autoren (22) durchgeführt. MARANON (33) zeigte den günstigen Effekt von Progesteron und Testosteron bei Kranken mit Addison. Außerdem konnten auch corticoprive Tiere mit diesen beiden Hormonen am Leben erhalten werden. Testosteron und Progesteron waren in der Lage, den alterierten Metabolismus wieder herzustellen.

Bei der zentralen Stellung, die das Progesteron im Metabolismus der Steroidhormone einnimmt, ist es leicht erklärlich, daß eine Zufuhr dieses Hormons zur Substitution bei Nebennieren-Insuffizienz herangezogen werden kann.

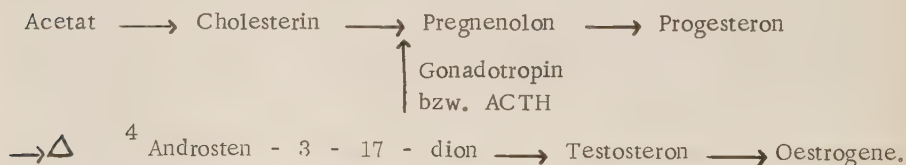
4) Biosynthese der Steroidhormone (vom Cholesterin über das Progesteron, die androgenen Hormone zu den oestrogenen Hormonen)

Die Steroidhormone haben Steran als gemeinsames Grundskelett. Auf Grund ihrer chemischen Ähnlichkeit ist im Organismus eine Umwandlung des einen Steroidhormons in ein anderes möglich. Da Cholesterin in alle Arten von Steroidhormonen überführt werden kann, gilt es als Vorprodukt der Sexualhormone.

PINCUS (35) stellte fest, daß Progesteron direkt aus Δ^5 Pregnenolon entsteht; ZANDER (50) und andere nehmen an, daß Progesteron aus Acetat gebildet wird. Andere Untersucher (15, 2) erklären diesen Umbau auf folgendem Weg. Das erste Zwischenprodukt bei der Biosynthese der Steroidhormone vom Cholesterin aus ist Pregnenolon, ein im wesentlichen biologisch inaktives Steroid. Dieser

Vorgang wird in den Testes, Ovarien und in der Placenta durch Gonadotro-
pine gesteuert, während dieselbe Reaktion in der N. N. R. durch ACTH kon-
trolliert wird. Der nächste Schritt ist die Oxydation des Pregnenolons am Koh-
lenstoffatom 3 zum Progesteron. Dieses erfährt eine 17α - Hydroxylierung
und wird danach durch ein Enzym der Desmolasegruppe in das Androgen:
 Δ^4 Androsten - 3, 17-dion überführt. Die Reduktion am C-17 ergibt Testo-
steron, das aktivste der bisher isolierten natürlichen Androgene. Diese letzte
Reaktion erfolgt vorzugsweise in den Testes, während sie in den Ovarien, der
N. N. R. und Placenta wahrscheinlich nur langsam abläuft. Ähnliche Untersu-
chungen zeigen, daß Androgene und Oestrogene in verschiedenen steroidbil-
denden Geweben nebeneinander vorkommen. Gaben von Testosteron und an-
deren Androgenen führen beim Menschen zu einer Erhöhung der Oestrogenkon-
zentration im Harn. Diese Beobachtung weist auf die Möglichkeit hin, daß
Oestrogene aus Androgenen gebildet werden. Eindeutige Beweise wurden erst
durch Versuche mit markiertem Testosteron von menschlichen Ovarien oder
Hengsthoden in C-14 Oestradiol umgewandelt. Bei einer trächtigen Stute und
einer ovariectomierten-adrenalectomierten Frau wurde Testosteron C-14 in
C-14 markiertes Oestron umgewandelt (40).

Folgender Weg ist also wahrscheinlich:



Dank dieser Untersuchungen können in der Klinik gewisse Krankheitsbilder er-
klärt werden, die von einer Störung der Sexualhormon-Produktion abhängig
sind. Beispielsweise sind das Arrhenoblastom des Ovarium, die N. N. -Über-
funktion, wie das adrenogenitale Syndrom und der Morbus Cushing.

Chemische Struktur der angewandten Oestrogene und Gestagene

1) Oestrogene (12)

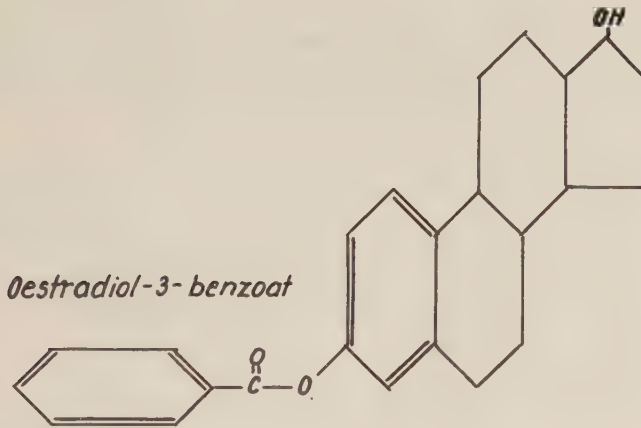
Die Oestrogene gehören zu den Oestranderivaten (C 18). Sie sind durch das
Fehlen der Methylgruppe am C-Atom 10, durch einen aromatischen A-Ring
und durch eine Hydroxylgruppe am C₃ charakterisiert.

Oestrogene können in sämtlichen Drüsen, die Steroide bilden, gefunden werden.

Die aktivste Verbindung der im Organismus vorkommenden Oestrogene ist Oestradiol.

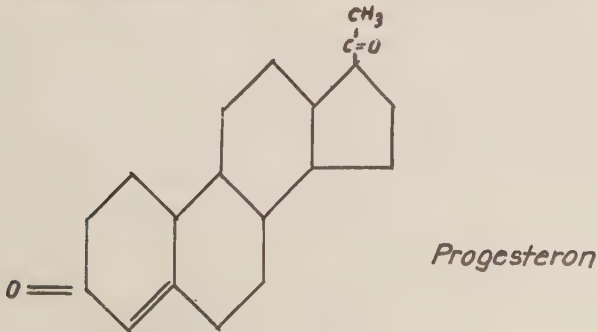
Für die Therapie ist als Substitutionsverbindung Oestradiolbenzoat von besonderer Bedeutung.

Ihre Wirkungsdauer beträgt ca. 3 - 4 Tage, als Kristallsuspension dagegen ca. 2 - 3 Wochen.

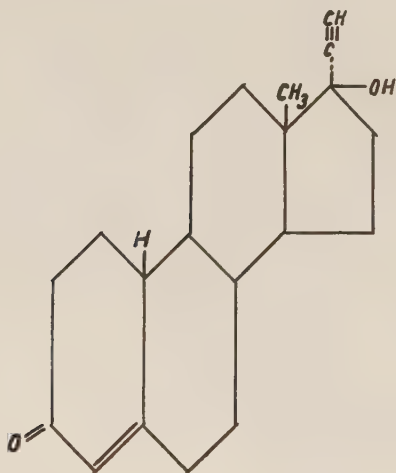


2) Gestagene (37)

Das natürliche Lutealhormon Progesteron gehört zu der großen Gruppe der C_{21} - Steroide, die auch die N, N, R₂ - Hormone umfaßt. Diese chemische Verwandtschaft ist nicht überraschend, da Progesteron nicht nur im Corpus luteum, sondern als Zwischenprodukt auch in der N, N, R₂ gebildet wird.



Progesteron ist in Öl begrenzt löslich und hat keine nennenswerte Depotwirkung. Es erfüllt daher nicht alle Forderungen einer modernen Hormontherapie. Sehr viel wirksamer, vor allem oral, sind einige 19-Nortestosteron-Derivate, z. B. Äthinyl-Nor-testosteron und Methyl-Nortestosteron. Sie haben allerdings neben ihren gestagenen teilweise auch noch androgene Eigenschaften, was ihre Anwendungsmöglichkeit etwas einschränkt. Die östrogene Begleitwirkung macht sich dagegen oft positiv bemerkbar.



17- α -Äthinyl-
19-Nortestosteron

III. METHODE NACH ZIMMERMANN

Von den chemischen Nachweismethoden für androgene Hormone mit einer Ketogruppe am C-Atom 17 hat sich in der Hauptsache die m-Dinitrobenzolreaktion von ZIMMERMANN (51) durchsetzen können.

Die eigenen Untersuchungen wurden mit dieser 1935 von ZIMMERMANN (52) angegebenen und später von ihm für klinische Zwecke weiter ausgearbeiteten Farbreaktion durchgeführt.

Das colorimetrische Verfahren erfaßt die ganze chemische Gruppe der 17-Ketosteroide unabhängig von ihrer biologischen Aktivität. Bei Anwesenheit der 17-Keto-Gruppierung tritt mit m-Dinitrobenzol in alkalischer Lösung eine rote bis rot-violette Farbentwicklung auf (53).

Die Bestimmung der 17-K. S. mit dieser Methode ist relativ empfindlich und schnell durchführbar.

Folgende Arbeitsgänge folgen hintereinander:

Hydrolyse	Trocknung
Extraktion	Farbreaktion
Reinigung	Messung

Methode:

Man verwendet 50 ccm des vorher gemessenen 24^h -Urins. Diese Menge wird mit 5 ccm konz. HCl versetzt, 20 Min. im Rückflußkühler gekocht und schnell abgekühlt.

Durch zweimaliges Ausschütteln (je 1 Min. lang) mit Diäthyläther (je 50 ccm) im Scheidetrichter erfolgt die Extraktion der durch die Hydrolyse ätherlöslich gewordenen 17-K. S. Die beiden Ätherextrakte werden vereinigt. Anschließend reinigt man den Ätherextrakt und entfernt die oestrogenen Substanzen durch zweimaliges Waschen (je 1 Min.) mit je 30 ccm gesättigter Na_2CO_3 -Lösung und zweimal mit je 30 ccm aqua dest. Der Extrakt wird mit Na_2SO_4 getrocknet, in einem Abdampfkolben filtriert und bei Unterdruck von 0,2 At. eingedampft. Den Rückstand in den Kolben nimmt man mit absol. Äthylalkohol auf und erhält so eine alkoholische Hormonlösung. Bei der Färbung wird die Extinktion des Vollwertes gegen den Blindwert gemessen und um den Reagenzienleerwert vermindert.

Für die Färbung beschickt man vier Reagenzgläser

- I. 1 ml Hormonlösung + 1 ml 3n KOH + 1 ml m-Dinitrobenzol-Lösung
- II. 1 ml absol. Alkohol + 1 ml 3n KOH + 1 ml m-Dinitrobenzol-Lösung
- III. 1 ml Hormonlösung + 1 ml 3n KOH + 1 ml absol. Alkohol
- IV. 1 ml 3n KOH + 2 ml absol. Alkohol

Die Reagenzgläser werden gut verschlossen, durchgeschüttelt und für 1 Stunde bei 25° C in einen abgedunkelten Thermostaten gebracht. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird der Inhalt jedes Reagenzglases in einem Tropftrichter abgefüllt und mit je 6 ml Äther extrahiert. Die untere wässrige Kaliphase wird abgelassen. Nach einer Waschung des ätherischen Extraktes mit je 1 ml aqua bidest. dekantiert man die Lösung in Meßküvetten (1 cm Meßdicke).

Nun erfolgt die colorimetrische Bestimmung mit dem Zeiß-Pulfrisch Photometer (Filter S 50).

Die Lösung I wird gegen die Vergleichslösung II photometriert. Die Ablesung des Extinktionswertes wird auf beiden Seiten 5mal vorgenommen und der Mittelwert bestimmt. In gleicher Weise wird mit Lösung III und IV verfahren.

Diesen Extinktionswert zieht man von dem letzteren ab.

Die Literkonzentration der 17-K. S. aus der mit Dehydroisoandrosteron aufgestellten Eichkurve wird auf folgende Weise errechnet:

$$\text{mg 17 K. S. / 1000 ml} = \frac{\text{Extinktion} \times 100}{3}$$

IV. SPEZIELLER TEIL

1) Eigene Ergebnisse

An insgesamt 15 Frauen, die sich in der Menopause befanden oder deren Ovarialfunktion durch Operation oder Bestrahlung ausgeschaltet war, wurde der Einfluß hoher Oestrogen- und Gestagendosen auf die 17-K. S. - Ausscheidung im 24-Stunden-Urin geprüft.

Nach durchschnittlich 3 - 4 Ausgangswerten erfolgte eine mehrfache parenterale oder orale Hormonverabreichung. Der mittlere Ausgangswert wurde dann mit dem Mittelwert aus 5 - 11 Bestimmungen nach der Applikation verglichen. Daran schloß sich eine Berechnung der Mittelwertdifferenz und der prozentualen Änderung der Ausscheidung an.

a) Die 17-K. S. - Ausscheidung nach Injektion von Oestradiolbenzoat- und Progesteron-Kristallsuspensionen

Bei 6 Patienten wurde die Ausscheidung der 17-K. S. im 24 Stunden-Sammelurin nach Injektionen von Oestradiolbenzoat- und Progesteron-Kristallmischsuspensionen untersucht.

Eine Frau befand sich im Senium, bei den anderen 5 Frauen war die Ovarialfunktion durch Bestrahlung ausgeschaltet worden.

Es wurden jeweils 2 x 10 mg Oestradiolbenzoat + 200 mg Progesteron-Kristallsuspensionen und 2 x 20 mg Oestradiolbenzoat + 400 mg Progesteron-Kristallsuspensionen an 4 verschiedenen Tagen i. m. injiziert.

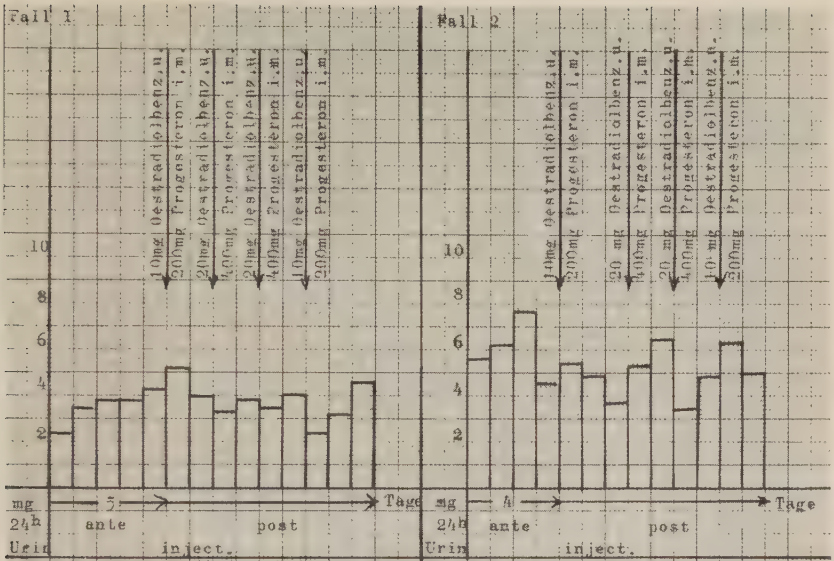
Bei Mittelwerten zwischen 1, 2 und 6, 0 mg/24^h Urin änderte sich die 17-K. S. - Ausscheidung nach der Injektion nicht einheitlich.

In Fall 1, 3, 4 und 6 wurde ein prozentualer Anstieg von 5, 7 % bis 17, 0 % beobachtet, während in Fall 2 und 5 mit - 5, 8 % bis - 16, 5 % eine leichte Abnahme eintrat.

Tabelle I

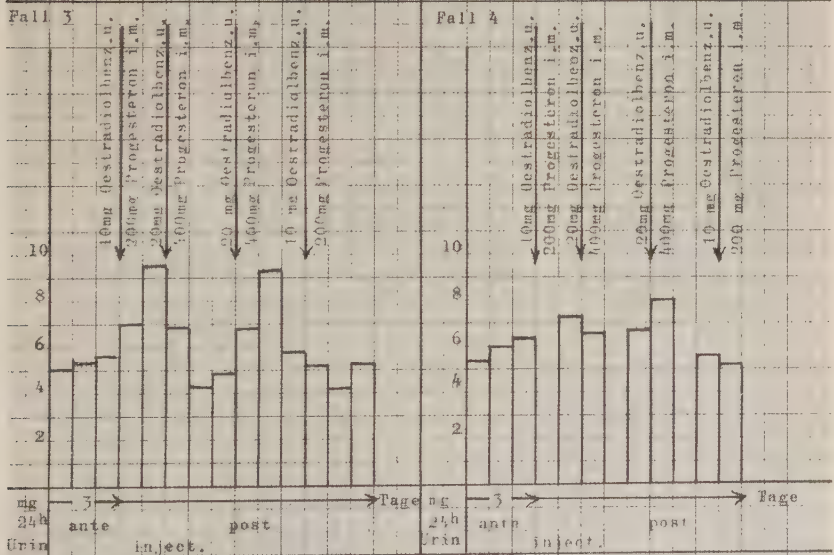
Die 17-Ketosteroidausscheidung nach Injektionen von Oestradiolbenz. - und Progesteron - Kristallsuspensionen (mg/24^h Urin)

N	Name	Gesamt-dosis	ante inject.					post inject.					%
			1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
	Alter							Mittelwert					
1	E. M. 65 J.	60mg Oe.- benz. + 1200mg Prog.	2,43,53,83,84,33,55,24,03,33,83,54,02,43,24,5										
													+5,7%
2	H. E. 39 J.	- "	5,66,27,74,7					6,05,44,93,75,36,53,44,96,35,0					-16,5%
3	A. J. 42 J.	- "	5,15,35,6					5,37,09,56,94,34,96,89,35,85,24,25,36,2					+17,0%
4	A. A. 42 J.	- "	5,46,06,4					5,97,36,66,88,05,65,2					+10,4%
5	K. H. 47 J.	- "	4,66,46,0					5,65,64,84,68,26,44,44,13,8					-5,8%
6	V. D. R. 44 J.	- "	1,51,21,0					1,21,32,52,62,71,23,01,41,83,2					+7,6%



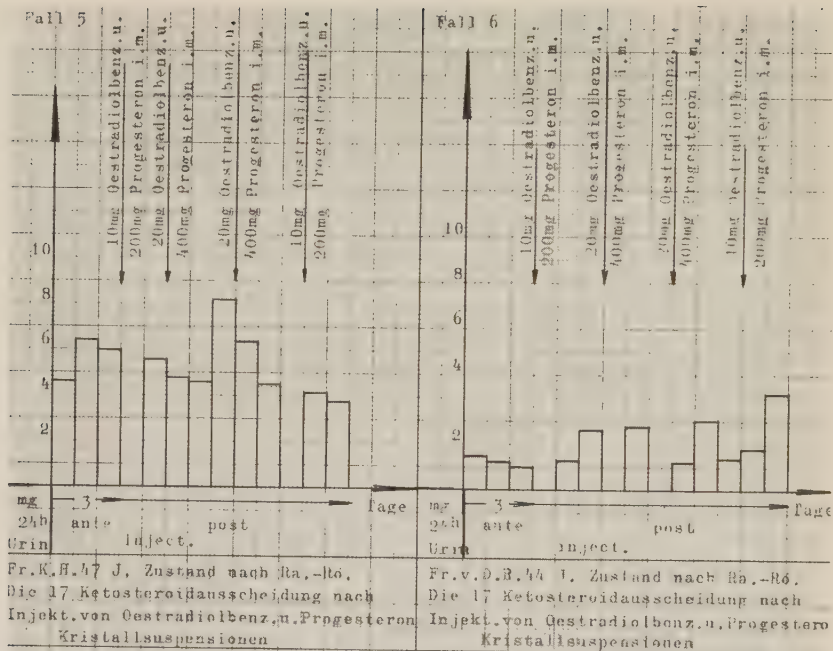
Fr. E.M. 65 J. Die 17-Ketosteroidausscheidung nach Injekt. von Oestradiolbenz.-u. Progesteron-Kristallsuspensionen

Fr. H.F. 39 J. Zustand nach Ra.-Rö. Die 17-Ketosteroidausscheidung nach Injekt. von Oestradiolbenz.-u. Progesteron-Kristallsuspensionen



Fr. A.J. 42 J. Zustand nach Ra.-Rö. Die 17-Ketosteroidausscheidung nach Injekt. von Oestradiolbenz.-u. Progesteron-Kristallsuspensionen

Fr. A.A. 42 J. Zustand nach Ra.-Rö. Die 17-Ketosteroidausscheidung nach Injekt. von Oestradiolbenz.-u. Progesteron-Kristallsuspensionen



b) Die 17-K. S. - Ausscheidung nach Injektionen von Oestradiolbenzoat ölgelöst

Bei diesen Untersuchungen wurde der 24^h -Urin von 5 Frauen gesammelt. Einmal bestand eine sec. Amenorrhoe, eine andere Frau befand sich im Senium, während bei den übrigen Frauen die Ovarialfunktion durch eine Radium-Röntgen-Bestrahlung ausgeschaltet war.

Die Ausscheidung der 17-K. S. verhielt sich nach Injektionen von 1×5 mg Oestradiolbenzoat ölgelöst in Fall 1 und 4, nach 3×5 mg in Fall 2 und 5 und nach 1×10 mg Fall 3 uneinheitlich.

Bei einem Mittelwert zwischen 2,2 und 15,7 mg / 24^h -Urin erfolgte ein prozentualer Anstieg von 14,8 bis 36,6 % (in Fall 2 und 3), dagegen wurde in Fall 1, 4 und 5 mit - 10,0 % bis - 35,7 % eine Abnahme festgestellt.

c) Die 17-K. S. - Ausscheidung nach oraler Verabreichung von Aethinyl- oder Methylnortestosteron

Von den 4 Frauen, denen die Nortestosteron-Verbindungen gegeben wurden, befanden sich 3 im 6. Dezennium; bei einer Frau war die Ovarialfunktion durch Bestrahlung ausgeschaltet worden.

Die verabreichte Dosis betrug 1×100 mg Aethinylnortestosteron (Fall 1 - 3) und 1×100 mg Methylnortestosteron (Fall 4) oral.

Der mittlere Ausgangswert betrug zwischen 5,0 und 8,2 mg/ 24^h Urin.

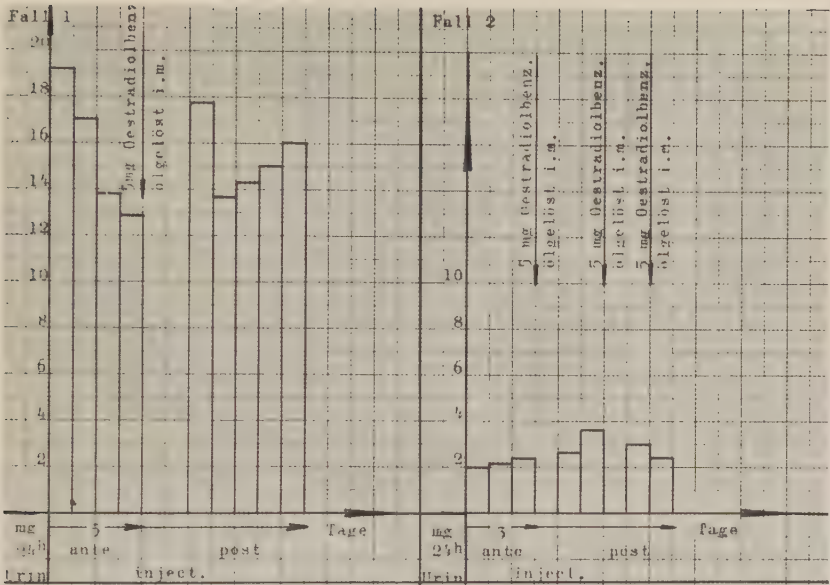
Weder Aethinyl-Nortestosteron noch Methyl-Nortestosteron verursachten eine konstante Änderung der 17-K. S. - Ausscheidung.

In Fall 1 und 3 wurde ein prozentualer Anstieg von 16,0 % oder 27,2 % festgestellt, während in Fall 2 und 3 mit - 3,6 % oder - 11,0 % eine leichte Abnahme eintrat.

Tabelle II

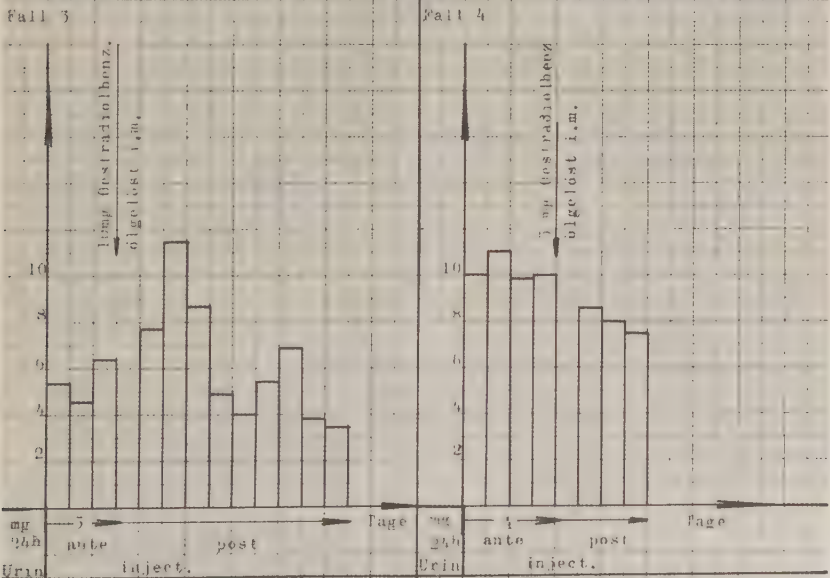
Die 17-Ketosteroidausscheidung nach Injekt. von Oestradiolbenz. ögelöst
(mg/24^h Urin)

N	Name Alter	ante inject.					post inject.									Mittelwert	Diff. M. W.	% Änderung
		Dosis mg	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
1	A. M. 32 J.	1 x 5	19,2	17,0	13,8	12,9	15,7	17,8	13,7	14,3	15,0	16,0	-	-	-	14,1	-1,6	-10,0%
2	S. K. 27 J.	3 x 5	2,0	2,2	2,4	-	2,2	2,6	3,6	3,4	3,0	2,4	-	-	-	3,0	+0,8	+36,6%
3	H. J. 49 J.	1 x 10	5,3	4,5	6,4	-	5,4	7,7	11,3	8,4	4,9	4,0	5,4	6,9	3,8	3,3	6,2 +0,8	+14,8%
4	K. M. 61 J.	1 x 5	10,0	11,0	9,9	10,0	10,3	8,6	8,0	7,5	-	-	-	-	-	8,0	-2,3	-22,3%
5	B. L. 35 J.	3 x 5	14,8	15,2	15,4	-	15,1	10,8	10,4	9,6	8,2	-	-	-	-	9,7	-5,4	-35,7%



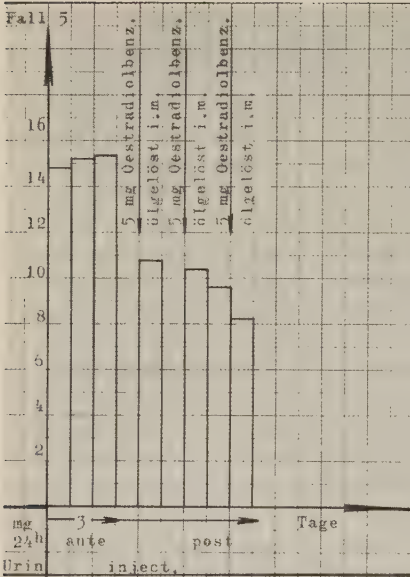
Fr. A.M. 53 J. Zustand nach Ra.-Rö.
Die 17-Ketosteroidausscheidung nach
Injekt. von Oestradiolbenz. aufgelöst.

Fr. S.K. 27 J. Zustand nach Ra.-Rö.
Die 17-Ketosteroidausscheidung nach
Injekt. von Oestradiolbenz. aufgelöst.



Fr. I.J. 42 J. Zustand nach Ra.-Rö.
Die 17-Ketosteroidausscheidung nach
Injekt. von Oestradiolbenz. aufgelöst.

Fr. K.W. 61 J. Die 17-Ketosteroid-
ausscheidung nach Injekt. von Oestradiol-
benz. aufgelöst.



Fr. H.L. 35 J. Zustand nach Ra.-Rö.
 Die 17-Ketosteroidausscheidung nach
 Injekt. von Oestradiolbenz. aufgelöst.

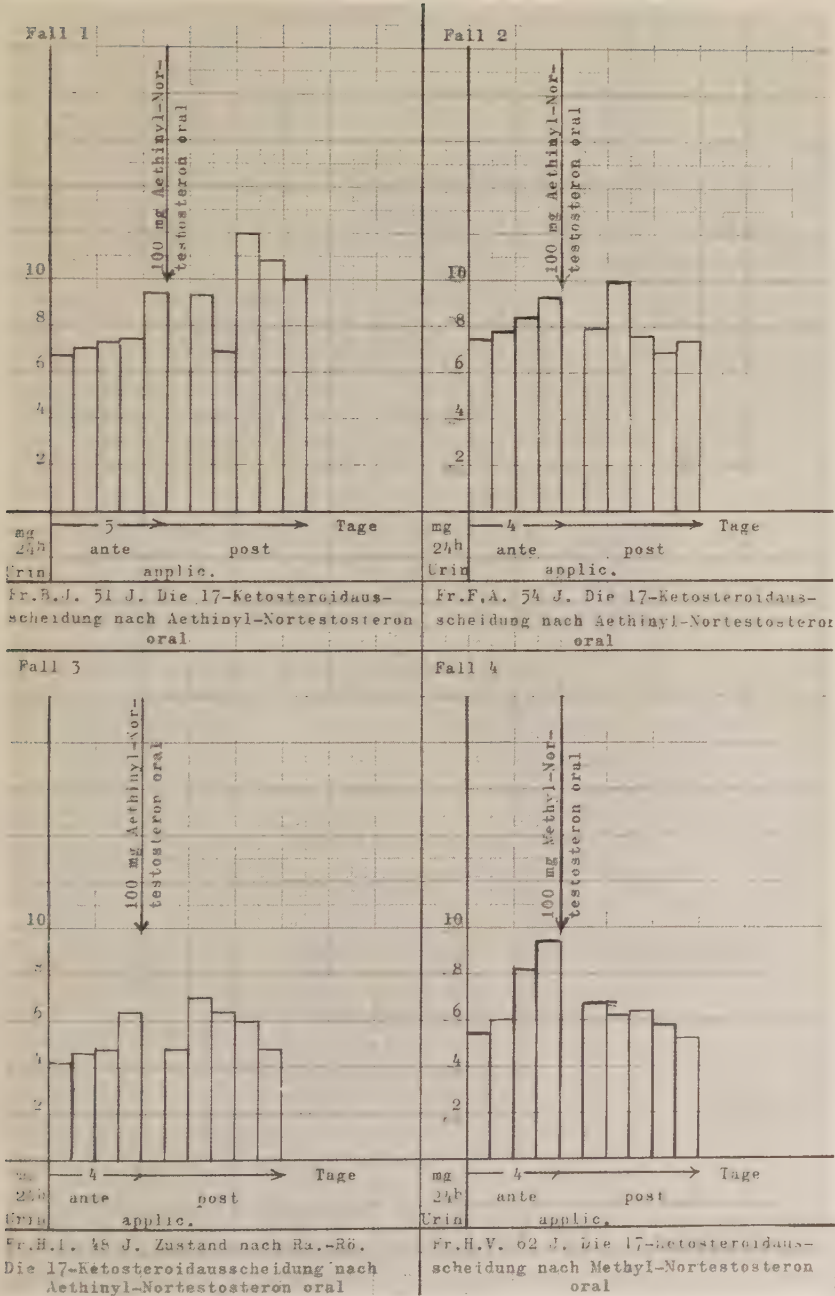


Tabelle III

Die 17-Ketosteroidausscheidung nach Aethinyl- und Methyltestosteron oral (mg/24 ^h Urin)																
N	Name Alter	ante applic.					post applic.									
		Dosis mg	1	2	3	4	5	Mittel- wert	1	2	3	4	5	Mittel- wert	Diff. M. W.	Ände- rung %
1	B. J. 51 J.	1x100 Ae. N	6,7	7,0	7,3	7,4	9,4	7,7	9,3	6,9	12,0	10,8	10,0	9,8	+ 2,1	+ 27,2 %
2	F. A. 54 J.	1x100 Ae. N	7,4	7,8	8,4	9,3	-	8,2	7,9	10,0	7,6	6,9	7,2	7,9	- 0,3	- 3,6 %
3	H. L. 48 J.	1x100 Ae. N	4,2	4,6	4,8	6,4	-	5,0	4,8	7,0	6,4	6,0	4,8	5,8	+ 0,8	+ 16,0 %
4	H. V. 62 J.	1x100 M. N.	5,4	6,0	8,2	9,4	-	7,2	6,7	6,2	6,4	5,8	5,2	6,0	- 0,8	- 11,0 %

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Untersuchungen bestätigen die Angaben der Literatur, daß die Ausscheidung an 17-K.S. nach Verabreichung von hohen Oestrogen-Gestagen-Dosen nicht einheitlich beeinflußt wird (5, 6, 27, 29, 42). Die hier applizierten Hormonmengen lagen mit 10 - 20 mg Oestradiolbenzoat + 200 - 400 mg Progesteron an der oberen Grenze der in der gynäkologischen Hormontherapie üblichen Dosen. Sie werden aber zur Herstellung einer therapeutischen Pseudogravidität notwendig. Immerhin zeigen die gefundenen Werte, daß auch bei dieser hohen Dosierung keine ungünstige Beeinflussung der Nebennierenrinden-Funktion eintritt, soweit sie die androgenen Steroide betrifft.

Auch Oestradiolbenzoat allein beeinflußt die 17-Ketosteroid-Ausscheidung nicht eindeutig. Geringe Abnahmen oder Zunahmen sind in Einzelfällen nicht signifikant. Nach oraler Verabreichung der synthetischen Gestagene Aethinyl- und Methylnoretestosteron trat ebenfalls keine einheitliche Veränderung der Gesamt-17-K.S. - Ausscheidung auf. Dieses Ergebnis schließt aber nicht aus, daß Einzelfractionen der 17-K.S. gewisse Veränderungen zeigen, wie dies von FÉRIN und VANEK für das Androsteron und Ätiocholanolon beschrieben wurde. Bei diesen praktisch so wichtigen Stoffklassen ist die Kenntnis der Rückwirkungen auf die endokrinen Drüsen von besonderem Interesse. Bisher kann als gesichert gelten, daß der HVL in seiner gonadotropen Funktion durch 19-Norsterioide gehemmt wird. Bezüglich der Wirkung auf die adrenocorticotrope Funktion lassen sich aus den vorliegenden Untersuchungen indirekt Anhaltspunkte gewinnen. Es ist anzunehmen, daß bei der nicht oder höchstens in geringem Umfang beeinflussbaren 17-K.S. - Ausscheidung auch die ACTH-Funktion keine nennenswerte Beeinträchtigung durch die Nortesteronderivate erfährt.

Insgesamt scheint die adrenocorticotrope Funktion und die Nebennieren-Funktion durch Ovarialhormone nicht wesentlich beeinflußt zu werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Bei insgesamt 15 Frauen mit erloschener oder ausgeschalteter Ovarialfunktion wurde die Wirkung von Oestrogenen und Gestagenen auf die 17-K. S. - Ausscheidung untersucht. Diese Versuche erschienen besonders deshalb wichtig, weil zur Frage der Beeinflussung der N. N. R. - Funktion durch Ovarialhormone nicht sehr zahlreiche Literaturangaben vorhanden sind.

Es zeigte sich, daß 10 bis 20 mg Oestradiolbenzoat + 200 bis 400 mg Progesteron-Kristallsuspensionen, wie sie bei therapeutischen Pseudograviditäten verwendet werden, zu keiner nennenswerten Änderung der 17-K. S. - Ausscheidung führen.

In ähnlicher Weise war nach 5 - 15 mg Oestradiolbenzoat ölgelöst ebenfalls keine einheitliche Beeinflussung der 17-K. S. - Ausscheidung festzustellen.

Außerdem konnten selbst 100 mg der praktisch wichtigen oralen Gestagene Äthinyl- und Methylnortestosteron keine Differenz zwischen dem Durchschnittswert vor und nach der Applikation bewirken.

Insgesamt kann damit ausgesagt werden, daß auch höhere, in der gynäkologischen Hormontherapie nur selten zur Anwendung kommende Oestrogen- und Gestagendosen auf die NNR-Funktion keinen ungünstigen Effekt ausüben.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ABDERHALDEN R.: Die Hormone, Springer Verlag 1952
- 2) BLOCH K.: The biological Conversion of cholesterol to Pregnanediol., J. of biol.Chem. 157, 661 (1945)
- 3) BOTELLA-LLUSIA J.: Nebenniere und Genitale, Arch. Gynäk. 183, 79 (1953)
- 4) BOTELLA-LLUSIA J.: "El papel de las hormonas gonadales en la supervivencia a la adrenalectomia", Semana méd. espan. 6, 11 (1943)
- 5) BREUER H., U. DAR-
DENNE u. W. NOCKE: Die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden, 17-ketogenen Steroiden und Oestrogenen beim Menschen nach Gaben von 17 α -Aetiny1-19-Nor-Testosteron-Ester; Acta Endocrin. 33, 10 (1960)
- 6) BRICHANT J., M. L. BRICHANT, P. DUCOMUM, E. ENGEL et A. M. RIONDEL: Influence de la 17-éthyl-19-nor-testostérone sur les corticoides surrénaux, Schweiz. Med. Wschr. 88, 236 (1958)
- 7) BURRIL M. W. and GREEN R. R.: Androgen production in female rat, ovary and adrenal in immature rat, Endocrinology, 28, 871 (1941)
- 8) CALLOW R. K.: Significance of excretion of sex hormones in urine. Proc. Roy. soc., Lond. 31, 841 (1938)
- 9) COLLINGS W. D.: Effect of experimentally induced pseudo-pregnancy upon survival of adrenalectomized cats, Endocrinology, 28, 75 (1941)
- 10) COREY E. L.: "Comparative effects of progesterone and cortico-adrenal extracts on normal, adrenalectomized and other animals". Amer. J. Physiol. 132, 446 (1941)
- 11) CROOKE A. C. and R. K. CALLOW: Differential diagnosis of forms of basophilism particularly by estimation of urinary androgens; Quart. J. Med. 8, 233 (1939)

- 12) DISZFALUSY E. u. LAURITZEN H. : Oestrogene beim Menschen; Springer Verlag 1960
- 13) DOBRINER K. : Sympasium on steroids in experimental and clinical practice; New York 1951
- 14) DOBRINER K. and S. LIEBERMAN: A symposium on steroid hormones; Madison 1950
- 15) DORFMAN R. J. : Die Biosynthese der Androgene und Oestrogene; Sonderdruck aus Mediz. Mitteilg. der Schering A. G. Berlin, 3 (1958)
- 16) DORFMAN R. J. and J. E. WISE: Metabolism of steroid hormones. Endocrinology, 46, 127 (1950)
- 17) DORFMAN R. J. : Steroid Hormones in Hormone u. Psyche; Springer Verlag (1958)
- 18) DRESCHER S. : Über die Ausscheidung der neutralen 17-Ketosteroide im Harn bei der Frau während der normalen Schwangerschaft; Dissertation 1954, München
- 19) ENGSTROM W. W. : Nature and significance of neutral steroids in human urine in normal and in abnormal states, with preliminary consideration of adrenal and gonadal steroids and factors which influence their secretion and biological action; Yale J. Biol. and Med. 21, 21-85 (1948)
- 20) ENGSTROM W. W., H. L. MASON and G. PINCUS: Excretion of 17-Ketosteroids in patients with hyperthyroidism and myxedema; J. clin. Endocrin. 4, 517 (1944)
- 21) ENGSTROM W. W. and P. L. MUNSON: Continued studies on metabolism of testosterone in normal women in different phases of menstrual cycle; J. clin. Endocrin. 11, 427 (1951)
- 22) GAUNT R. and H. W. HAYS: "Role of progesterone and other hormones in survival of pseudopregnant adrenalectomized ferrets"; Amer. J. Physiol., 124, 767 (1938)

- 23) HAMBURGER Chr. : Testosterone treatment and 17-Ketosteroid excretion; administration of testosterone propionate emulsified in water; Acta endocrinol. 3, 119 (1949)
- 24) HEGNAUER H. : Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn während der normalen und toxischen Schwangerschaft; Arch. Gynäk. 181, 659 (1952)
- 25) HIRSCHMANN H. und F. B. HIRSCHMANN: Steroid excretion in case of adrenocortical carcinoma; isolation of Δ^5 -pregnendiol - 3 (β), 17 (β) - one - 20 and of 17 α - methyl Δ^5 - D - homoandrostene - diol - 3 (β), 17 a (α) - one - 17; J. Biol. Chem. 167, 7 (1947)
- 26) HOPFENSBERGER W. : "Über die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Urin von gesunden Schwangeren z. Zt. der Entbindung und von Schwangeren mit Schwangerschaftstoxikosen; Dissertat. 1953 (München)
- 27) HUIS in't VELD L. G. ; B. LONWERENS and P. A. F. van der SPEK: "17 α - Methyl - 19 - Nortestosterone on the endocrine Funktion of the adrenal cortex"; Acta Endocrin., 33, 388-390 (1960)
- 28) KAISER R. : Oestrogene und Progesteronstoffwechsel; Klin. Wschr. 33, 15 (1955)
- 29) KAISER R. : "Die Ausscheidung von Nebennierenrindensteroiden im Urin nach Verabreichung von Nortestosteronverbindungen"; Klin. Wschr. 37, 1945 (1959)
- 30) KLENINGSBERG S., S. PEARSON and Mc. GAVACK: "Excretion of 17-Ketosteroids, normal values in relation to age and sex"; J. clin. Endocrine. 9, 426 (1949)
- 31) KEPLER E. J. and H. L. MASON: "Relation of urinary steroids to diagnosis of adrenal cortical tumors and adrenal cortical hyperplasia; quantitative and isolation studies"; J. clin. Endocrin. 7, 543 (1947)

- 32) LEHNARZ E. : Physiol.Chemie, Springer Verlag 1959
- 33) MARANON G. y "La enfermedad de Addison";
J. F. NOGUERA: Madrid, E spasa Calpe 1950
- 34) MASON H. L. : Urinary steroids in adrenal disease and
 metabolism of adrenal hormones;
Recent Progr. Hormone Res. 3, 103 (1948)
- 35) MASON H. L. and "17-Ketosteroids: their origin, determination
W. W. ENGSTROM: and significance";
Physiol. Reviews, 30, 3, 321 (1950)
- 36) MILLER A. M., R. J. DORFMAN and MILLER M. :
 Metabolism of steroid hormones; metabolism
 of dehydroisoandrosterone";
Endocrinology 46, 105 (1950)
- 37) NOWAKOWSKI H. : "Moderne Entwicklungen auf dem Gestagen-
 gebiet"; Springer Verlag 1960
- 38) PHILIPP E. und "Die 17-Ketosteroidausscheidung im Harn
SOETBER: Neugeborener"; Med. Welt 10, 301 (1951)
- 39) PINCUS G., H. LEVY, R. W. JEANLOZ, O. HECHTER, R. P. JACOBSON
and V. SCHENKER: Chemical Transformations of steroid by
 Adrenal Perfusion;
J. Biol.Chem. 211, 867 (1954)
- 40) PLOTZ J. : "Endocrinologische Untersuchungen beim Men-
 schen mit radioaktiven Isotopen";
Geburtsh. u. Frauenheilk. 7, 595 (1957)
- 41) REICHSTEIN T. : "Chemie der NNR-Hormone";
 Schweiz. Med. Wschr. 80, 169 (1950)
- 42) REIFENSTEIN EC, EC FORBES and DONALSON:
 "Effect of methyl testosterone on urinary
 17-Ketosteroids of adrenal origin";
J. clin. Investig. 24, 416 (1945)
- 43) SAMUELS L. T., C. Mc. CANLAY and D. M. SELLERS:
 "Metabolism of steroids by tissues; enzymic
 destruction of testosterone by liver tissue";
J. Biol. Chem. 168, 477 (1947)

- 44) SAMUELS L. T., M. L. SWEAT, B. H. LEWEDAHL, M. M. POTTNER and
M. L. HELMREICH: "Metabolism of testosterone by livers of
different species of animals";
J. Biol. Chem. 183, 231 (1950)
- 45) STAIB W. und "Vergleichende Untersuchungen über die Ver-
teilung der 17-Ketosteroide im Harn von gesun-
den und krebserkrankten Frauen unter verschiede-
nen Hydrolysebedingungen";
Klin. Wschr. 36, 600 (1958)
- 46) TALBOT N. B., A. M. BUTLER and R. A. BERMAN:
"Adrenal cortical hyperplasia with virilism,
diagnosis, course and treatment";
J. Clin. Invest. 21, 559 (1942)
- 47) TALBOT N. B., A. M. BUTLER and Mc. LACHLAN:
" α and β neutral Ketosteroids (androgens);
preliminary observation on their normal urinary
excretion and clinical usefulness of their assay
in differential diagnosis";
New Engl. J. Med. 223, 369 (1940)
- 48) VOIGT K. D., W. SCHROEDER, J. BECKMANN und H. ROSENKILDE:
"Untersuchungen zur Ausscheidung von 17-
Ketosteroiden und Corticoiden bei Gesunden
und unter pathologischen Bedingungen".
Dtsch. Arch. Klin. Med. 202, 1 (1955)
- 49) WEST C. D., H. REICH and L. T. SAMUELS: Urinary metabolites after intravenous
injection of human subjects with testosterone";
J. Biol. Chem. 193, 219 (1951)
- 50) ZANDER J.: "Die gestagen wirksamen Hormone im Organis-
mus", Geburtsh. und Frauenheilk. 17, 876 (1957)
- 51) ZIMMERMANN W.: "Bestimmung von Keimdrüsenhormonen mittels
der m. Dinitrobenzolreaktion";
Schweiz. Med. Wschr. 76, 805 (1946)
- 52) ZIMMERMANN W.: "Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre
Anwendung zur quantitativen colorimetrischen
Bestimmung"; Z. physiol. Chem. 233, 257 (1935)

- 53) ZIMMERMANN W.: "Colorimetrische Bestimmung der Keimdrüsenhormone"; Z. physiol. Chem. 245, 47 (1936)
- 54) ZONDEK B.: "Die Krankheiten der Endocrinen Drüsen". Benno Schwabe Verlag 1953

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. med. W. Bickenbach als Direktor der I. Universitäts-Frauenklinik München dafür, daß ich an der von ihm geleiteten Klinik die für die Arbeit notwendigen Untersuchungen durchführen konnte.

Für die Überlassung der Arbeit und die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung bin ich Herrn Dozent Dr. med. habil R. Kaiser zu besonderem Dank verpflichtet.

An dieser Stelle möchte ich schließlich nicht versäumen, auch Herrn Dr. H. Hegnauer herzlichst zu danken.

L e b e n s l a u f

Ich, Nedka Kaloianov wurde am 2. Juli 1922 als Tochter des Ministerialdirigenten a.D. Ilia Kalojanoff und dessen Ehefrau Anna Kaloianova, geb. Tschoparinova, in Sofia/Bulgarien geboren und im griechisch-orthodoxen Glaubensbekenntnis erzogen.

Mit 7 Jahren trat ich in die Grundschule in Sofia ein.

1933 wechselte ich in das IV. Mädchen-Gymnasium Sofia über und legte im Jahre 1942 mit Erfolg mein Abitur ab.

1944 übersiedelte ich nach Deutschland und belegte an der Universität Heidelberg 2 Semester Medizin.

Nach Kriegsende bzw. Wiedereröffnung der Universitäten immatrikulierte ich mich an der Universität München im Jahre 1947, mußte allerdings das Studium aus finanziellen Gründen heraus wieder unterbrechen.

Im Jahre 1952 ging ich nach Schweden.

Mit Hilfe des schwedischen Staates konnte ich 1955 das Studium der Medizin an der Universität München fortsetzen und im Juni 1959 mit dem Staatsexamen abschließen.

Anschließend trat ich beim Kreiskrankenhaus Ehingen/Donau die Stelle als Medizinalassistentin an. In ununterbrochener Folge beendete ich im Juni 1961 dort meine Ausbildungszeit.

